

PENGGUNAAN XANTHAN GUM SEBAGAI BASIS GEL KLOTRIMAZOL DENGAN PENGARUH GLISERIN SEBAGAI HUMEKTAN TERHADAP PELEPASAN OBAT

by Lannie Hadisoewignyo

Submission date: 15-May-2021 10:46AM (UTC+0700)

Submission ID: 1586474278

File name: 02._Penggunaan_xanthan_gum.pdf (4.35M)

Word count: 2291

Character count: 15321

4 PENGUNAAN XANTHAN GUM SEBAGAI BASIS GEL KLOTRIMAZOL DENGAN PENGARUH GLISERIN SEBAGAI HUMEKTAN TERHADAP PELEPASAN OBAT

Fransiska Reny[#], Lannie Hadisoewignyo^{*,#}, Lucia Hendriati[#]

ABSTRAK : Telah dilakukan penelitian tentang penggunaan *xanthan gum* sebagai basis gel klotrimazol dengan pengaruh gliserin sebagai humektan terhadap pelepasan obat. Dibuat empat formula gel klotrimazol 1% dengan berbagai konsentrasi gliserin (0, 5, 10, dan 15%), diteliti pelepasannya dengan menggunakan alat uji pelepasan *paddle over disk* (USP), menggunakan membran Millipore yang berdiameter pori 0,8 μ m dengan medium berupa campuran NaCl 0,9% - HCl (1:1, v/v) sebanyak 500 ml. Kadar ditentukan dengan secara spektrofotometri pada panjang gelombang serapan maksimum 225 nm. Konstanta laju pelepasan klotrimazol dinyatakan dengan harga slope yang diperoleh dari plot antara jumlah klotrimazol yang terlepas per satuan luas membran terhadap akar waktu. Pada penelitian ini diperoleh konstanta laju pelepasan klotrimazol dari basis gel *xanthan gum*: formula I (157,9 μ g/cm².menit^{1/2}), formula II (101,8 μ g/cm².menit^{1/2}), formula III (153,9 μ g/cm².menit^{1/2}), dan formula IV (98,8 μ g/cm².menit^{1/2}). Analisis varian satu jalan dengan derajat kepercayaan 95% menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antar nilai konstanta laju pelepasan antar formula, dengan F_{hitung} (1242,03) > F_{tabel} (4,07). Perbedaan nilai tersebut membuktikan bahwa gliserin mempengaruhi pelepasan klotrimazol dari basis gel *xanthan gum*, dan formula III merupakan formula yang terbaik karena memiliki laju pelepasan obat yang terbesar.

Kata kunci : gel, *xanthan gum*, klotrimazol, gliserin, konstanta laju pelepasan

ABSTRACT : A study was designed to investigate the application of *xanthan gum* as a gelling agent for based-gel of clotrimazole using glycerine as a humectant on the release of drug. Four formulae of clotrimazole gel (1%) with varying concentrations of glycerine in the range of 0, 5, 10, and 15% were prepared. The release study was performed using a paddle over disk dissolution apparatus (USP method) with a Millipore membrane filter with 0.8 μ m pore size, and a mixture of 500 ml NaCl 0.9% - HCl (1:1, v/v) was used as dissolution medium. Clotrimazole was assayed using spectrophotometrically at a maximum wavelength of 225 nm. The release rate constants of clotrimazole were obtained from the slope values of a plot between the amount of clotrimazole released per membrane area against the square root of time. In this study, the release rate constants of clotrimazole of formulation I, II, III and IV were 157.9 μ g/cm².min^{1/2}, 101.8 μ g/cm².min^{1/2}, 153.9 μ g/cm².min^{1/2}, 98.8 μ g/cm².min^{1/2}, respectively. One way ANOVA with 95% confidence level showed a significant difference of release rate constants among formulae. This indicated that glycerin affected the release of clotrimazole from *xanthan gum* gel base and formula III is the best formula for having the drug release rate is greatest.

Keywords : gel, *xanthan gum*, clotrimazole, glycerine, release rate constant

PENDAHULUAN

Xanthan gum merupakan produk baru yang berasal dari jagung, merupakan gum yang dihasilkan dari fermentasi glukosa (suatu gula yang diperoleh dari *corn starch*) oleh *Xanthomonas campestris* (Rowe, 2003). *Xanthan gum* merupakan suatu heteropolisakarida yang memiliki berat molekul yang besar (>10⁶ g/mol). *Xanthan gum* merupakan suatu polielektrolit anionik dengan β -(1-4)-D-glukopiranosid glukosa sebagai rantai utama dengan rantai samping (3-1)- α - yang dihu-

bungkan dengan D-mannopiranosid-(2-1)- β -D-asamglukoronat(4-1)- β -D-mannopiranosid-6-asetat sebagai residu. *Xanthan gum* memiliki struktur bimolekuler antiparalel heliks rangkap. Struktur tulang belakang glukosa dilindungi oleh rantai samping yang berada di sepanjang sisinya, hal ini yang membuat *xanthan gum* relatif stabil terhadap pemanasan maupun dalam kondisi asam ataupun basa. *Xanthan gum* mudah terhidrasi dalam sistem yang mengandung air karena ia dapat larut dalam air dingin dan air panas (Chaplin, 2009).

[#] Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Jl. Dinoyo 42-44 Surabaya, ^{*}lanihadi@mail.wima.ac.id

Pembawa gel yang ideal untuk sediaan farmasi adalah pembawa yang bersifat inert dan non reaktif terhadap komponen lain dalam formulasi (Liebermann *et al.*, 1989). Banyak bahan dapat digunakan sebagai pembawa gel, antara lain derivat selulosa, polimer sintetik, clay, polisakarida, dan gum (Liebermann *et al.*, 1989). Dalam formulasi, *xanthan gum* umumnya dipakai sebagai *gelling agent* pada konsentrasi 0,1% untuk meningkatkan viskositas. Penggunaan *xanthan gum* memiliki keuntungan karena hanya diperlukan dalam jumlah kecil untuk dapat membentuk gel.

Humektan merupakan bahan tambahan dalam formula gel dan bersifat higroskopis, mampu mengontrol penguapan air dari sediaan topikal, baik pada saat masih berada dalam wadah maupun pada saat sudah dioleskan pada kulit. Humektan yang digunakan dalam jumlah cukup besar dapat mencegah sediaan menjadi kering dan mempertahankan konsistensi sediaan saat digunakan pada kulit. Gliserin merupakan suatu humektan organik yang memiliki kemampuan menyerap kelembaban lebih tinggi dibandingkan propilen glikol, sehingga mampu meningkatkan polaritas sediaan, memudahkan sediaan bercampur dan terlarut di dalam pelarut yang bersifat polar, dan mempengaruhi pelepasan bahan aktif dari pembawa (Fessenden & Fessenden, 1997).

Klotrimazol (pKa 6,12) merupakan serbuk berwarna putih sampai kuning pucat yang tidak larut dalam air dan mudah larut dalam alkohol. Klotrimazol memiliki nilai koefisien partisi oktanol-air 4,1 dan koefisien permeabilitas 5,98. Klotrimazol memiliki efek farmakologi sebagai anti jamur, yang merupakan turunan imidazol, berspektrum luas dengan mekanisme kerja menghambat sintesis ergosterol, trigliserida, dan fosfolipid yang dapat menyebabkan permeabilitas membran sel jamur meningkat. Klotrimazol banyak digunakan secara topikal untuk mendapatkan efek setempat karena absorpsinya melalui saluran cerna setelah pemberian melalui peroral sangat rendah serta dapat menyebabkan gangguan saluran cerna yang berat. Pemberian klotrimazol secara intravena dapat menimbulkan toksisitas yang cukup besar, seperti kerusakan hepar (Genaro, 1990; Sockardjo dan Sondakh, 2000). Pemberian klotrimazol secara topikal harus dapat melepaskan zat aktif dalam jumlah yang cukup untuk dapat memberikan efek farmakologi yang diinginkan. Dalam hal ini, masalah pelepasan obat

dari basis gel memegang peranan penting, karena sebelum zat aktif dapat masuk ke dalam tubuh dengan cara menembus membran stratum korneum, terlebih dahulu zat aktif harus dapat lepas dari pembawa/basisnya.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh penambahan gliserin, yang sering digunakan sebagai humektan dalam sediaan gel, pada berbagai konsentrasi (0%, 5%, 10%, dan 15%) terhadap pelepasan klotrimazol dalam sediaan gel 1% dengan menggunakan *xanthan gum* sebagai basis pada konsentrasi 2%. Alat uji pelepasan yang digunakan adalah *paddle over disk* dengan medium NaCl 0,9% : HCl 0,1 N pada perbandingan 1:1 (v/v).

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah pH meter Cyberscan 500 (Singapura), *paddle over disk* (Erweka DT 70, Hamburg, Germany), viscometer Brookfield tipe LVDV-1 (Middleboro, USA), spektrofotometer UV-VIS Double Beam tipe Hitachi U 1800 (Cambridge, England), timbangan analitis Sartorius (Hamburg, Germany), membran filter Millipore selulose asetat dengan ukuran pori 0,8 µm (Bedford, MA, USA), dan membran filter Millipore Whatman dengan ukuran pori 0,45 µm.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah *xanthan gum* (Degussa Texturant Systems, France), gliserin, NaCl, nipagin, HCl pekat, dan aquadest.

Tahapan Penelitian

Pembuatan Sediaan Gel Klotrimazol

Xanthan gum dikembangkan dalam air panas yang telah mengandung nipagin. Klotrimazol didispersikan dalam gliserin (5, 10, dan 15%) hingga homogen, lalu dicampur dengan basis gel dan ditambahkan aqua sampai berat yang diinginkan. Formula dari keempat sediaan gel klotrimazol tercantum pada tabel 1.

Evaluasi Sediaan Gel Klotrimazol

Dilakukan evaluasi terhadap sediaan gel, yang meliputi: uji organoleptis, pengukuran pH, viskositas, dan ukuran partikel dengan mikroskop.

Penetapan Kadar Klotrimazol

Diambil cuplikan sebanyak 50 mg gel klotrimazol (setara dengan 0,5 mg klotrimazol) dari empat formula berbeda dengan tiga kali

Tabel 1. Formula Sediaan Gel Klotrimazol

Nama Bahan (g)	F I	F II	F III	F IV
Klotrimazol	3	3	3	3
Xanthan gum	6	6	6	6
Gliserin	-	15	30	45
Nipagin	0,3	0,3	0,3	0,3
Air suling	ad 300	ad 300	ad 300	ad 300

pengulangan, ditambahkan campuran NaCl 0,9%-HCl 0,1 N (1:1, v/v) sampai volume tepat 50,0 ml, sehingga diperoleh kadar 10 µg/ml. Setelah itu dikocok hingga homogen dan disaring, kemudian diamati serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang serapan maksimum.

Uji Pelepasan Klotrimazol secara in Vitro

Dimasukkan gel ke dalam *disk* sebanyak 2,5 g (setara dengan 25 mg klotrimazol), ditutup dengan membran Millipore selulosa asetat dengan ukuran pori 0,8 µm, kemudian *disk* dimasukkan ke dalam bejana yang berisi medium NaCl 0,9% - HCl 0,1 N (1:1, v/v) sebanyak 500 ml. Suhu dijaga konstan $37 \pm 0,5$ °C. Motor pengaduk dijalankan dengan kecepatan 100 rpm, kemudian dilakukan pengambilan cuplikan sebanyak 5,0 ml pada menit ke 30, 45, 60, 90, 120, 150, dan 180. Setiap pengambilan cuplikan digantikan dengan medium baru sebanyak volume sampel yang diambil sehingga volume medium selalu konstan.

Cuplikan yang diperoleh disaring dengan menggunakan Millipore Whatman dengan ukuran pori 45 µm, kemudian diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum dengan menggunakan metode spektrofotometri.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil uji organoleptis sediaan gel klotrimazol menunjukkan bahwa semua formula memiliki sifat-sifat organoleptis yang baik untuk sediaan gel, yaitu bentuk setengah padat, berwarna putih buram, dan tidak berbau. Selain itu semua formula menunjukkan sifat mudah dikeluarkan dari wadah, lembut dan mudah tersebar pada waktu pengolesan serta membentuk lapisan film yang tidak berminyak. Nilai pH berkisar antara 6,96 - 7,02, sehingga memenuhi rentang pH kulit, yaitu 6,2-7,5 (Chang, 1977). Perhitungan statistik Anava satu jalan dengan taraf kepercayaan 95%

menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada nilai pH antar sediaan ($F_{hitung (6,66)} > F_{tabel (4,07)}$). Hal ini menunjukkan bahwa penambahan gliserin mempengaruhi pH yang nantinya dapat berpengaruh pada laju pelepasan obat dari sediaan gel.

Pada pengujian viskositas sediaan gel klotrimazol, diperoleh nilai viskositas antara 18600 - 18620 cps, yang memenuhi persyaratan viskositas gel yang diharapkan, yaitu 12000 - 20000 cps (Pena, 1990). Dari hasil perhitungan statistik Anava satu jalan dengan taraf kepercayaan 95%, diperoleh $F_{hitung (2,19)} < F_{tabel (4,07)}$, yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna pada nilai viskositas antar formula. Hal ini menunjukkan bahwa penambahan gliserin tidak mempengaruhi viskositas sediaan. Hal ini disebabkan karena viskositas sediaan gel dengan basis *xanthan gum* sudah cukup tinggi (18600 - 18610 cps) sehingga penambahan gliserin tidak memberikan pengaruh yang berarti pada peningkatan viskositas.

Pengamatan ukuran partikel sediaan gel klotrimazol, menunjukkan bahwa nilai d_v adalah 12,6 - 12,9 µm. Dari hasil perhitungan statistik Anava satu jalan dengan taraf kepercayaan 95%, diperoleh nilai $F_{hitung (0,10)} < F_{tabel (4,07)}$, yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna pada nilai ukuran partikel antar formula, sehingga perbedaan laju pelepasan yang terjadi antar formula tidak dipengaruhi oleh ukuran partikel.

Pembuatan kurva baku klotrimazol diawali dengan pemilihan panjang gelombang serapan maksimum yaitu 225 nm, dan persamaan garis regresinya adalah $Y = 0,04116 X + 0,0757$ dengan koefisien korelasi 0,9999. Kadar klotrimazol dalam sediaan gel adalah 104,0 - 103,6% dengan KV < 2%. Hal ini berarti bahwa kadar klotrimazol dalam sediaan gel memenuhi persyaratan (90-110%) dan homogen.

Hasil pengujian pelepasan klotrimazol dari sediaan gel dengan basis *xanthan gum* dan pengaruh penambahan gliserin sebagai humektan,

Tabel 2. Jumlah Klotrimazol yang Lepas per Satuan Luas Membran

Waktu (menit)	Jumlah Klotrimazol yang Dilepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
30	188,3346	397,9369	187,1892	394,5008
45	393,9281	562,8700	379,6110	547,4075
60	540,5353	695,7326	487,8483	655,6448
90	770,1816	909,3438	805,1153	889,8726
120	996,2740	972,3390	1000,4006	956,1112
150	1259,7087	1079,5806	1227,1789	1084,0094
180	1467,3067	1258,5432	1402,8003	1192,8183

tersaji pada tabel 2. Perbedaan laju pelepasan klotrimazol ditunjukkan oleh perbedaan konstanta laju pelepasan yang diperoleh dari nilai slop kurva hubungan antara jumlah klotrimazol yang lepas dari basis per satuan luas membran terhadap akar waktu. Pada penelitian ini diperoleh konstanta laju pelepasan klotrimazol dari basis gel *xanthan gum*: formula I ($157,9 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$), formula II ($101,8 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$), formula III ($153,9 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$), dan formula IV ($98,8 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$). Berdasarkan uji statistik Anava satu jalan dengan taraf kepercayaan 95%, diperoleh nilai $F_{hitung} (1242,03) > F_{tabel} (4,07)$, yang berarti ada perbedaan yang bermakna pada konstanta laju pelepasan klotrimazol antar formula. Dengan demikian penambahan gliserin mempengaruhi pelepasan klotrimazol dari sediaan gel dengan basis *xanthan gum*.

Klotrimazol bersifat non polar sedangkan basis gel *xanthan gum* bersifat polar. Penambahan gliserin menyebabkan polaritas basis menurun, sehingga afinitas klotrimazol terhadap basis meningkat, dan klotrimazol akan lebih sukar dilepaskan dari basis gel. Hal ini tampak pada penambahan gliserin dengan konsentrasi 5%, terjadi penurunan pada konstanta laju pelepasan klotrimazol, dari $157,9 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$ (tanpa gliserin) menjadi $101,8 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$.

Namun penambahan gliserin dengan konsentrasi 10% (formula III) menunjukkan pelepasan klotrimazol terbesar. Hal ini dikarenakan penambahan gliserin hingga konsentrasi 10% mampu melarutkan cukup banyak klotrimazol ke dalam basis, meskipun afinitas basis terhadap klotrimazol juga meningkat. Sebagai akibatnya

semakin banyak klotrimazol dilepaskan dari basis dan terlarut ke dalam medium. Hal ini ditunjukkan dengan meningkatnya laju pelepasan klotrimazol, yaitu $153,9 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Pristiyanti (2004), menyatakan bahwa konstanta laju pelepasan piroksikam dari basis gel Carbopol 940 dengan penambahan gliserin sebagai humektan, pada konsentrasi 5, 10, dan 15%, diperoleh hasil bahwa konstanta laju pelepasan yang terbesar adalah pada penambahan gliserin dengan konsentrasi 10%.

Pada penambahan konsentrasi gliserin 15% (formula IV), klotrimazol semakin mudah larut dalam basis. Peningkatan jumlah bahan aktif yang larut dalam pembawa menyebabkan meningkatnya interaksi antar partikel yang akan mengurangi koefisien aktivitas sediaan. Sebagai akibatnya laju pelepasannya akan berkurang. Selain itu polaritas basis akan menurun dengan penambahan gliserin dalam jumlah besar, sehingga polaritas basis gel lebih mendekati polaritas klotrimazol. Sebagai akibatnya afinitas basis terhadap klotrimazol meningkat dan laju pelepasannya menurun. Oleh karena itu formula D memberikan pelepasan klotrimazol terendah, ditunjukkan dengan menurunnya nilai konstanta laju pelepasan obat.

KESIMPULAN

Penambahan gliserin sebagai humektan pada basis gel *xanthan gum* dengan bahan aktif klotrimazol dapat mempengaruhi laju pelepasan obat secara *in vitro*. Konsentrasi gliserin yang digunakan memberikan pengaruh yang bervariasi

terhadap konstanta laju pelepasan obat, tergantung pada kelarutan dan afinitas klotrimazol terhadap basis. Formula III merupakan formula yang terbaik karena memiliki laju pelepasan obat yang terbesar. Perlu dilakukan optimasi terhadap formula gel klotrimazol dengan basis gel *xanthan gum* dan penambahan gliserin sebagai humektan agar diperoleh formula optimum dengan sifat-sifat yang dikehendaki.

DAFTAR PUSTAKA

- Chaplin M, 2009, **Water Structure and Behavior: Xanthan Gum**, <http://www.sbu.ac.uk/water/hyxan.html> [2009, August 11] ✓
- Chang R, 1977, **Physical Chemistry with Applications to Biological Systems**, Macmillan Publishing, Co., Inc., New York, 351 ✓
- Fessenden RJ & Fessenden JS, 1997, **Kimia Organik**, edisi ke-3 (Pudjaatmaka, A.H., penerjemah), Penerbit Erlangga, Jakarta, 260-262 ✓
- Gennaro AR, 1990, **Remington's Pharmaceutical Sciences**, 18th ed., Mack Publishing, Co., Pennsylvania, Easton, 1232-1233 ✓
- Liebermann ⁵HA, Rieger M, Banker GS, 1989, **Pharmaceutical Dosage Form**, volume 2, Marcel Dekker, Inc., New York, 182-183, 496-504 ✓
- Pena LE, 1990, Gel dosage form: theory formulation and processing, in: Osborn, D.W. (ed.), **Topical Drug Delivery Formulation**, Marcel Dekker, Inc., New York, 218
- Pristyanti L, 2002, Pengaruh Kadar Gliserin terhadap Pelepasan Piroksikam dari Basis Gel Carbopol 940 (in vitro), **Majalah Farmasi**, 4 (1), Universitas Airlangga, Fakultas Farmasi, Surabaya, 1-4
- Rowe RC, Sheskey PJ and Weller PJ (eds), 2003, **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, 4th edition, Pharmaceutical Press, London, 691-693
- Soekardjo B dan Sondakh R, 2000, **Kimia Farmasi Medisinal II**, edisi ke-2, Universitas Airlangga Press, Surabaya, 69-70 ✓

PENGUNAAN XANTHAN GUM SEBA GAI BASIS GEL KLOTRIMAZOL DENGAN PENGARUH GLISERIN SEBAGAI HUMEKTAN TERHADAP PELEPASAN OBAT

ORIGINALITY REPORT

7 %

SIMILARITY INDEX

6 %

INTERNET SOURCES

1 %

PUBLICATIONS

1 %

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

repository.wima.ac.id

Internet Source

4 %

2

eprints.ums.ac.id

Internet Source

1 %

3

vdocuments.site

Internet Source

1 %

4

elibrary.unisba.ac.id

Internet Source

1 %

5

Dixit A. Satyanarayana, Parthasarathi K. Kulkarni, Hosakote G. Shivakumar. "Gels and Jellies as a Dosage Form for Dysphagia Patients: A Review", Current Drug Therapy, 2011

Publication

1 %

6

Alfons J. M. Stams, Petra Worm, Diana Z. Sousa, M. Madalena Alves, Caroline M. Plugge. "Chapter 8 Syntrophic Degradation of Fatty Acids by Methanogenic Communities",

1 %

Springer Science and Business Media LLC, 2012

Publication

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On